Münster 1936 No 352 Med DiSS

Aus der Medizinischen Universitätsklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.
Direktor: Professor Dr. Viktor Schilling.

Die Beeinflussung des Blutzuckers durch intravenöse Speichelinjektion.

Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Zucker- und Diastasespiegel im Blut.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Werner Uthoff
aus Steinhagen i. W.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.
1935

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Referent: Priv.-Doz. Dr. W o h l e n b e r g.

Korreferent: Professor Dr. S c h i l l i n g.

Dekan: Professor Dr. J ö t t e n.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0154

Inhaltsangabe.

Seite

1. Das Schrifttum über die Beeinflussung des Blutzuckers durch Diastase . . . . . 1—11
2. Eigene Versuche: Die Wirkung intravenös injizierten Speichels auf den Blutzucker . . . . . 12—17
3. Besprechung der Ergebnisse 18
4. Literaturverzeichnis . . . . . 19—21

I.

Das Schrifttum über die Beeinflussung des Blutzuckers durch Diastase.

Lange bevor die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und den Störungen im Inselapparat des Pankreas bekannt waren, hat man sich lebhaft für die Diastase im Blut interessiert. Man wußte, daß das diastatische Ferment Stärke und Glykogen zu Maltose abbaut, wußte um das Vorkommen der Diastase im Blut und konnte schließlich die Hyperglykämie beim Diabetes mellitus mit einer mangelhaften Glykogenbildung in der Leber erklären. Nichts lag also näher, als hier Zusammenhänge zu suchen, und eine Zeitlang hat man in einem pathologischen Verhalten der Diastase im Blut die Ursache des Diabetes vermutet. Daneben versuchte man, dieses Ferment für die Therapie des Diabetes mellitus nutzbar zu machen.

Schon 1874 teilt Kußmaul (1) in einem Anhang seiner großen Arbeit über das diabetische Koma mit, daß es ihm durch intravenöse Injektion einer wässerigen Diastaselösung gelang, beim Diabetiker eine Herabsetzung der Zuckerausscheidung herbeizuführen. Aber wie schon Wilson und Strieck (2) schreiben, fehlt in dieser Mitteilung leider jede Angabe darüber, was die Patienten während der Beobachtung gegessen haben. Abgesehen davon, daß damals noch keine Zuckerbestimmungen im Blut vorgenommen wurden, betrug auch ferner die Verminderung der Zuckerausscheidung nur etwa 1,0 g nach mehreren Stunden.

Williams und Powell (3) nahmen an, daß die günstige Wirkung von Haferkuren auf den Diabetes einer Diastase zuzuschreiben wäre. Aber der Versuch, einem Diabetiker Diastase unter Schutz gegen den sauren Magensaft peroral zuzuführen, blieb ohne therapeutischen Erfolg.

Die Versuche, rein empirisch durch Behandlung mit Fermenten eine Besserung der Zuckerkrankheit zu erzielen, haben also zu keinen Ergebnissen geführt, die uns einen Einblick in die Wirksamkeit dieser Fermente auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel gestatten. Als Wohlgemuth (4) im Jahre 1908 seine Methode der quantitativen Bestimmung der Wirksamkeit einer Diastaselösung ausgearbeitet hatte, stellte man unter Anwendung

dieser Methode fest, daß die diastatische Kraft des Blutes eine Größe von konstantem Wert darstellt, die bei nüchternen Menschen zwar etwas schwankt, aber doch einen bestimmten Maximalwert nicht überschreitet. Die Erhöhung dieses Wertes bei Pankreaserkrankungen zeigte die Möglichkeit, daß unter pathologischen Bedingungen von der Norm abweichende Werte im Blut zu finden sind.

Diese Feststellungen gaben die Grundlage ab für die exaktere Untersuchung der Frage, ob etwa Störungen der Fermentbildung im Organismus für die Entstehung der Zuckerkrankheit verantwortlich zu machen sind. Die zahlreichen Arbeiten über dieses Thema führten nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Wynhausen (5) untersuchte 88 Fälle, darunter 31 Diabetiker, ohne allerdings den Blutzucker zu bestimmen. Er fand den Durchschnittswert für den Diastasespiegel im Blut bei Nichtdiabetikern mit 34,87 Einheiten (bestimmt nach der Methode von Wohlgemuth) und bei Diabetikern mit 33,3 Einheiten, also kaum einen Unterschied. Im übrigen fand er große Schwankungen der Diastasewerte sowohl bei Diabetikern wie auch bei Nichtdiabetikern und schreibt schließlich selbst: „Irgendwelche deutlichen Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und der Diastasemenge im Blut lassen sich bisher nicht mit Sicherheit feststellen." — Harrison und Lawrence (6) fanden, daß bei Diabetikern die Diastasewerte im Blute innerhalb normaler Grenzen schwankten, und sehr seltene subnormale Werte vielleicht auf eine Nierenschädigung zurückzuführen wären. — Polack (7) fand bei Diabetes im allgemeinen niedrige Diastasewerte, besonders bei ungünstigem Zustand. — Strasser (8) sah unter 16 Diabetikern 14 mit normalem Diastasewert; 2 Diabetiker, von denen der eine eine Cholecystitis und der andere eine Arteriosklerose hatte, zeigten erhöhten Wert. — Im Gegensatz dazu fand de Tullio (9) bei den meisten Diabetikern den Diastasewert im Blut gegenüber der Norm erhöht. Dieser Wert wurde durch Injektion von 20 Einheiten Insulin meist nicht verändert. — Bettoni (10) wiederum fand bei Diabetikern niedrige Diastasewerte, aber keine Parallele zwischen Stärke der Senkung und Schwere des Diabetes. Bei ausreichender Insulinbehandlung stieg der Diastasewert auf das 3—4fache.

Die meisten dieser Untersuchungen führten also zu dem Ergebnis, daß eindeutige Störungen des normalen Blutdiastasegehaltes beim Diabetes mellitus nicht festzustellen sind. Es ist auch nach unseren heutigen Kenntnissen wenig wahrscheinlich, daß Störungen der Fermentbildungen bei der Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörungen eine primäre Rolle spielen.

Ob aber nicht doch sekundär Abweichungen der Diastasewirkung hervorgerufen werden, ist damit noch nicht entschieden.

Es ist daher von Wichtigkeit, die Untersuchungen des Diastasegehaltes des Blutes bei anderen Arten der Hyperglykämie zu betrachten. Strasser (8) sah bei kohlehydratreicher Ernährung keine Erhöhung des Diastasewertes im Blut, wohl aber nach größeren Traubenzuckergaben, doch blieb der Blutzuckerwert dabei konstant, und der Diastasegehalt kehrte bald zum Ausgangswert zurück. — Reid und Narayana (11) stellten bei Hunden nach Nahrungsaufnahme, nach Traubenzucker- und Glykogeninjektion und nach Insulinapplikation eine Verminderung des Diastasegehaltes im Blute fest, Anaesthetica und Stärkeeinspritzungen machten eine leichte Erhöhung desselben. Die Beeinflussung des Diastasegehaltes durch Insulin und Glykogen soll dafür sprechen, daß die zirkulierende Diastase kein überflüssiger Körper im Blut ist. Die Leberzellen sollen den Diastasegehalt verändern, indem sie dem Blut die Diastase entreißen oder zuführen, und zwar „in Abhängigkeit von dem Umfang der in den Leberzellen vor sich gehenden Gleichgewichtsreaktion Glykogen $\gtrless$ Glykose". — Cassano (12) untersuchte den Einfluß von 150 g Glykose per os auf den Zucker- und Diastasegehalt des Blutes. Nach ihm sind die nicht immer gleichsinnigen Veränderungen Ausdruck der Regulationsvorgänge durch Leber, Nebennieren und Inselapparat. „Die Glykosegabe bewirkt einerseits eine Mobilisation des amylolytischen Fermentes der Leber, eine Hyperglykämie, andererseits eine vermehrte Insulinproduktion, die Hypoglykämie und Verminderung des diastatischen Fermentes zur Folge hat." — Nach Cohen (13) ist alimentäre Hyperglykämie ohne Einfluß auf die Blutdiastase. „Insulin-Hypoglykämie geht mit Abnahme der Blutdiastase und Zunahme der Diastase der Leber parallel." Im Bedarfsfalle soll die Diastase vom Blut in die Leber gehen.

Nach subcutaner Phloridzininjektion bei Kaninchen bleibt die diastatische Wirksamkeit des Blutes unbeeinflußt, wie Karsner (14) und seine Mitarbeiter angeben.

Beim Zuckerstich fanden dieselben Forscher den Diastasespiegel im Blut unverändert. Dagegen sahen Obrazcov, Minker-Bogdanova und Kallinikova (15) beim Zuckerstich entsprechend der Steigerung des Blutzuckers eine Abnahme der Blutdiastase und umgekehrt.

Bei Hyperglykämie, erzeugt durch Injektion von Andrenalin oder Uranylacetat bei mit Aether narkotisierten Kaninchen, sahen Karsner (14) und seine Mitarbeiter keine Veränderung der diastatischen Wirksamkeit des Blutes, während Cohen (13) angibt, daß bei Adrenalin-Hyperglykämie die Blutdiastase abnimmt unter Zunahme der Leberdiastase.

Cohen (16) gibt schließlich noch an, daß bei mäßiger Hyperglykämie, erzeugt durch Strychninvergiftung, eine Abnahme der Blutdiastase, erzeugt durch Muskelarbeit, sogar eine erhebliche Abnahme derselben, dagegen erzeugt durch Erhöhung der Körpertemperatur, keine Aenderung der Blutdiastase eintrat.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß viele z. T. widersprechende Ergebnisse über den Diastasegehalt des Blutes bei den verschiedenen Arten der Hyperglykämie festgestellt wurden. Es ist bisher nicht eine befriedigende Ordnung in die Vielheit dieser Befunde zu bringen.

Wenn man einen Einblick in die Wirksamkeit der Diastase auf den Glykogen- und Zuckerbestand des Organismus gewinnen will, so liegt es nahe, den Erfolg einer experimentellen Diastasezufuhr zu untersuchen. Masumizu (17) verabreichte Kaninchen per os täglich eine wässerige Lösung von 5,0 gr Pankreatin bzw. Takadiastase. Nach 8 Tagen zeigte sich nach Pankreatinzufuhr eine Erhöhung des Blutzuckers von 100 auf 118 mg %, während nach Takadiastase der Blutzucker konstant blieb. Die Diastasewerte im Blut blieben unverändert, während die Diastaseausscheidung im Urin stark zunahm.

Rosenfeld (18), der beim Menschen auf oralem Wege keine Resorption von Diastase erzielen konnte, wählte als erster den rektalen Weg. 5,0 gr Takadiastase, in etwa 30 ccm Wasser gelöst, wurden per rectum gegeben, und es zeigte sich nach 7 Stunden eine Senkung des Blutzuckers von 103 auf 66 mg %. In anderen Fällen war diese Senkung viel geringer oder blieb ganz aus. Nothmann und Imhäuser (19) erprobten die rektal beigebrachte Diastase beim menschlichen Diabetes, ohne einen Erfolg auf Blut- oder Harnzucker zu erreichen.

Masumizu (17) injizierte 5 Tage lang einem Kaninchen subkutan täglich 2 ccm einer 1%igen Pankreatinlösung und bestimmte dann den Blutzucker, der eine Steigerung von 103 auf 137 mg % erfahren hatte. Die Takadiastase war unwirksam.

Ganz im Gegensatz dazu stehen die Resultate, die man bei perkutaner Diastasezufuhr erhielt. Ottenstein (20) verwandte ein wässriges Diastasepräparat, enthaltend 20 mg Diastase, das den Versuchspersonen fest in die Hohlhand eingerieben wurde. Aus den hier wiedergegebenen Tabellen ergibt sich beim Gesunden nach der Einreibung eine Senkung des Blutzuckerspiegels und ein Anstieg des Diastasegehaltes, während beim Diabetiker erst nach anfänglichem Anstieg im Verlauf von 1—2 Stunden der Blutzuckergehalt unter den Ausgangswert sinkt.

	Name: I. A. Hautgesund		Name: Z. Th. Diabetiker.	
Zeiten	Blut-zucker mg %	Blut-diastase mg %	Blut-zucker mg %	Blut-diastase mg %
Vor Einreibung	99	135	185	46
Nach 15′	94	139	256	81
„ 30′	89	156	231	58
„ 60′	76	139	180	14
„ 90′	68	126	173	22
„ 120′	83	155	162	95

Nach demselben Verfahren arbeiteten Schneider und Zahn (21). Sie stellten zuerst die Theorie auf, daß bei erhöhtem Gehalt des Blutes an Diastase diese vermehrt das Glykogen der Leber angreifen und eine Hyperglykämie hervorrufen müßte. Nach Einreibung von 15 Tropfen Pankreasdiastase zeigte sich aber bei gesunden Versuchspersonen ganz das Gegenteil, und die bei der Blutzucker- und Diastasebestimmung erhaltenen Kurven gleichen den von Ottenstein angegebenen. Nach 2 Stunden war die Wirkung abgeklungen. Zur Erklärung nahmen die Verfasser an, daß durch die Diastasezufuhr ein Reiz auf das Pankreas ausgeübt und dieses dadurch zu einer funktionellen Mehrleistung veranlaßt wird, d. h., daß mit der „vermehrten Diastasierung" gleichzeitig eine „Insulinierung" des Organismus auftritt.

Den intravenösen Weg der Diastasezufuhr wählte als erster Rosenfeld (22). Als Versuchstiere dienten 24 Stunden vorher nüchtern gesetzte Kaninchen, denen er 2,0 gr in Wasser gelöster Diastase per venam injizierte. Zu den Versuchen wurde ein aus Pankreas gewonnenes Präparat verwandt, das nicht vollkommen wasserlöslich war, sodaß das Tier nicht die ganze angegebene Dosis erhielt. Die Ergebnisse der laufenden Kontrolle des Blutzuckers bei einem dieser Versuche, die alle gleichsinnig ausfielen, zeigt nachstehende Tabelle.

Im Verlauf von 3½ Stunden fiel also der Blutzuckergehalt von 117 auf 59 mg % und erreichte nach 9 Std. wieder den Ausgangswert. In einem weiteren Versuch wurden einem apankreatischen Hunde täglich 2 + 1 g gelöster Diastase intravenös gespritzt, dabei trat im Laufe von 5 Tagen eine Senkung des Blutzuckers von 264 auf 146 mg % ein.

Es findet sich in der Mitteilung Rosenfeld's keine Angabe über die fermentative Wirksamkeit des verwendeten Präpa-

Zeit:	Blutzucker:
7^{20}	117
Injektion	
8^{00}	108
8^{30}	110
9^{10}	66
10^{20}	61
10^{50}	59
11^{30}	76
12^{00}	72
13^{10}	90
14^{20}	93
15^{10}	108
16^{12}	115

rates, die anscheinend ebenso wie das Verhalten des Diastasespiegels im Blut während der Versuchsdauer nicht bestimmt wurde. Nach der Deutung Rosenfeld's beweisen diese Ergebnisse, daß eine Vermehrung der Diastase im Blut eine Abnahme des Blutzuckers bedingt, eine Schlußfolgerung, gegen die von späteren Autoren ein gewichtiger Einwand erhoben worden ist, wie unten näher mitgeteilt wird. Zunächst aber interessiert noch eine wichtige Mitteilung Rosenfeld's, der im Anschluß an obige Versuche schreibt: „Und auch wenn wir menschlichen Speichel mit seinem reichlichen Ptyalingehalt einem Kaninchen einspritzen, so sehen wir auch da ein Herabgehen des Blutzuckers." Leider fehlt jede nähere Beschreibung des Versuches wie auch das zahlenmäßige Ergebnis. Vor allem wäre es wichtig zu wissen, wie das verwendete Speichelpräparat hergestellt wurde, welche diastatische Wirksamkeit es besaß, welche Menge eingespritzt wurde und endlich, zu welchem Zeitpunkt nach der Injektion der Blutzucker bestimmt wurde. Ohne Kenntnis dieser Faktoren ist eine Stellungnahme zu obigem Ergebnis nicht gut möglich. — Im Selbstversuch zeigten sich beim Menschen lt. Angabe Rosenfeld's (18) nach intravenöser Injektion von 1,0 gr Takadiastase, in 10 ccm Wasser gelöst, so bedrohliche Erscheinungen, daß von Blutzuckerbestimmungen abgesehen werden mußte.

Es ist kein Zweifel, daß in den Versuchen Rosenfeld's der Blutzucker regelmäßig abgesunken ist. Ob dieser Effekt nun durch die Diastase hervorgerufen wurde, ist aber nicht ohne weiteres zu sagen. Da die Diastase die hochmolekularen Kohlehydrate Glykogen und Stärke zu dem reduzierenden Disaccharid Maltose abbaut, so ist die Abnahme der Reduktionskraft des Blutes ein a priori nicht zu erwartender Vorgang. Es taucht daher die Frage auf, ob nicht andere in den Präparaten enthaltene Stoffe für die Blutzucker-

senkung verantwortlich zu machen sind. Die aus dem Pankreas gewonnene Diastase könnte z. B. von dem mitextrahierten Insulin begleitet sein.

Diese Ueberlegung stellten auch Wilson und Strieck (2) an, als sie bei einer Nachprüfung der Rosenfeld'schen Versuche dessen Ergebnisse zunächst bestätigen konnten. Sie stellten sich daher die Frage, ob die hypoglykämisierende Wirkung mit einer Inaktivierung der Diastase zum Verschwinden gebracht werden kann. Sie erhitzten zu diesem Zweck ihre Präparate — Diastase purissimum Merck und ein aus Malz dargestelltes Ferment (British Droug Houses, London) — unter Zusatz von Alkali längere Zeit auf 100°. Aber trotz dieser Zerstörung des Fermentes blieb die blutzuckersenkende Wirkung unbeeinflußt. Die Rosenfeld'sche Auffassung, nach der die Diastase in seinen Versuchen den Blutzucker vermindert habe, wurde daher von Wilson und Strieck abgelehnt.

Das zahlenmäßige Ergebnis der mitgeteilten Versuche gleicht ziemlich obiger Tabelle von Rosenfeld. Nur verwandten Wilson und Strieck meist kleinere Diastasemengen, nämlich 0,3 bis 1,2 gr beim Kaninchen und 2—3 gr beim normalen Hunde, ohne daß sich die Ergebnisse wesentlich änderten; deshalb kann hier eine Wiedergabe unterbleiben. Wenn in diesen Versuchen unbekannte Begleitstoffe wirksam waren, so müßten ganz reine Diastasepräparate keine hypoglykämisierende Wirkung mehr zeigen. Von dieser Ueberlegung ausgehend, stellten Wilson und Strieck weitere Versuche mit drei aus Pankreas hergestellten Präparaten der Firma Witte an, die ganz besonders gereinigt waren. Das erste Präparat war sehr wirksam, enthielt aber noch Trypsin; vom zweiten noch reineren, pulverförmigen und wasserlöslichen Präparat verzuckerten 13 mg 5 gr Stärke, in 150 ccm Wasser verkleistert, bei 40° in 30 Minuten; das dritte Präparat war noch wirksamer. Einige Ergebnisse dieser Versuche zeigt folgende Tabelle:

Versuch I.

Bemerkung	Zeit	Blutzucker
Kaninchen	8^{30}	0,126
0.010 gr	9^{35}	0,122
Diastase		
Witte 1	11^{35}	0,124
in 8 ccm		
Wasser 8^{35}	1^{05}	0,129
injiziert.	2^{05}	0,119

Versuch II.

Bemerkung	Zeit	Blutzucker
Kaninchen 0,250 gr Diastase Witte 3 in dest. Wasser intravenös. Nüchternwert 0,105 mg %	$^1/_2$ Std.	0,119
	1 „	0,121
	2 „	0,112
	$2^1/_2$ „	0,101
	3 „	0,110
	4 „	0,107

Versuch III.

Bemerkung	Zeit	Blutzucker
Hund, pankreaslos, kein Insulin, 0,1 gr Diastase Witte 3 in 10 ccm Wasser injiziert um 8^{15}	8^{00}	0,310
	8^{30}	0,306
	9^{30}	0,315
	10^{30}	0,302
	11^{30}	0,324
	12^{00}	0,308

Nach diesen Ergebnissen kann man also mit den Verfassern sagen: „Allen Präparaten, deren diastatische Wirksamkeit hervorragend ist, war das Fehlen jeder blutzuckersenkenden Wirkung gemeinsam. Die gute Reinigung hatte also die blutzuckersenkende Beimischung der früheren Präparate entfernt, sodaß in diesen Versuchen die reine Diastasewirkung sichtbar werden mußte."

Bei genauer Durchsicht dieser letzteren Versuche fällt auf, daß in Versuch II der Blutzucker von 105 auf 121 mg % nach einer Stunde angestiegen war. Dieser Anstieg liegt außerhalb der Fehlergrenze der Methode. In einem anderen Protokoll findet sich sogar ein Anstieg von 98 auf 124 mg %, also eine Steigerung um 26,5 % des Ausgangswertes. Diese Wirkung ist von W i l s o n und S t r i e c k nicht besonders vermerkt worden. Groß sind die Ausschläge ja auch nicht. Das kann darin begründet sein, daß die blutzuckersenkenden Begleitstoffe noch nicht v ö l l i g beseitigt waren. In der Tat findet sich in dem zuletzt erwähnten Versuche nach dem anfänglichen Ansteigen ein Abfallen des Blutzuckers, der nach 3 Std. den Wert von 48 mg % erreicht hatte. Wir wollen aber an dieser Stelle besonders auf die geringen Blutzuckersteigerungen hinweisen und werden später nach Mitteilung unserer eigenen Versuche darauf zurückkommen. Daß in dem Versuch I kein Ausschlag zustande kam, kann dadurch bedingt sein, daß die angewandte Diastasemenge zu klein

war. In Versuch III ist die fehlende Wirkung darauf zurückzuführen, daß der pankreaslose, glykogenverarmte Hund für die Diastase kein Wirkungssubstrat zur Verfügung hatte.

Nicht unerwähnt bleiben soll ein Versuch Ottensteins (20), die nach intravenöser Diastasezufuhr beim Menschen ebenso wie Rosenfeld so enorme Begleiterscheinungen sah, daß Blutzuckerbestimmungen sich nicht durchführen ließen. Nur bei einer Diabetikerin soll nach intravenöser Injektion von 2—5 mg Diastase der Blutzuckerspiegel gesunken sein.

Beim Zuckerkranken ist, wie oben genauer ausgeführt wurde, sehr häufig das Verhalten der Diastase im Blut untersucht worden. Eindeutige Veränderungen der diastatischen Kraft sind dabei nicht gefunden worden, und wir müssen nach unseren heutigen Kenntnissen annehmen, daß die diabetische Stoffwechselstörung nicht die Folge einer pathologischen Fermenttätigkeit ist. Wir kennen nun aber anormale Zustände, bei denen primär eine Aenderung des Diastasegehaltes der Körpersäfte zustande kommt. Das tritt bei einer meist mechanisch bedingten vermehrten Resorption von Diastase, z. B. bei Pankreaserkrankungen, ein. Am leichtesten müssen sich daraus resultierende Veränderungen des Zuckerstoffwechsels dann verfolgen lassen, wenn das gesteigerte Einströmen von Diastase ins Blut künstlich durch eine Unterbindung des Pankreasausführungsganges hervorgerufen wird. Als erster berichtet Wohlgemuth (23) schon 1913 von derartigen Versuchen, die zu folgenden Ergebnissen führten: Nach Unterbindung des Pankreasganges beim Hunde steigt die Diastase im Blut durch vermehrte Resorption in 24 Std. um das 10fache und nach 2—3 Tagen um das 20—30, ja 60fache des normalen Wertes. 1—3 Tage nach der Unterbindung führt der Zuckerstich nicht zu einer Glykosurie. Bei Kontrolltieren, die in denselben Zeitabständen nach der Operation getötet wurden, fand man die Leber nahezu glykogenfrei. Die im Blut vermehrte Diastase hatte also das Glykogen zum größten Teil abgebaut, was natürlich nicht ohne Einfluß auf den Blutzucker bleiben konnte. Wohlgemuth verfolgte deshalb bei Hunden mit unterbundenem Pankreasgang nach der Operation den Zucker- und Diastasespiegel im Blute. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle aus den von Wohlgemuth veröffentlichten Kurven zusammengestellt:

Zeit	Zucker in 20 ccm Blut	Diastase D $\frac{38^0}{24^h}$
Vor der Operation	16,8	320
1. Tag	20,75	5 120
2. Tag	22,75	10 240
4. Tag	21,9	5 120
6. Tag	21,0	5 120
9. Tag	21,2	3 840
13. Tag	18,5	640

Zeit	Zucker in 20 ccm Blut	Diastase D $\frac{38^0}{24^h}$
Vor der Operation	16,6	320
1. Tag	21,9	3 840
3. Tag	21,0	5 120
5. Tag	22,9	5 120
7. Tag	20,5	1 920
11. Tag	17,8	960

Daraus geht klar und eindeutig hervor, daß der Vermehrung der Diastase im Blut ein entsprechender Anstieg des Blutzuckers vollkommen parallel geht. Eigenartiger Weise fehlte jede Glykosurie, eine Frage, die im Rahmen dieser Arbeit nicht erörtert werden soll. Nun betont Wohlgemuth ausdrücklich, daß der Blutzuckeranstieg schon am 2. oder 3. Tage seinen Höhepunkt erreicht und nur wenige Tage anhält, sodaß vom 6. Tage an schon wieder ziemlich normale Werte gefunden werden und der Zuckerstich dann positiv ausfällt. Nur unter Beachtung dieser Tatsache sind die Beobachtungen Mansfelds (24) zu verstehen, der auf den ersten Blick, ohne irgendwo zu den Arbeiten Wohlgemuths Stellung zu nehmen, in seinen Veröffentlichungen zu entgegengesetzten Ergebnissen zu kommen scheint. Mansfeld hat bei Hunden durch Massenligaturen eine Teilunterbindung des Pankreas vorgenommen. Die operierten Tiere konnte er zum Teil 1½ Jahre lang nach der Operation beobachten. Er führte dann von Monat zu Monat Blutzuckerbestimmungen aus, prüfte die Zuckertoleranz durch Dextrosegaben und beobachtete den Blutzucker nach 2tägiger Karenz. Nach ihm trat dabei in den ersten 3 Wochen nach der Operation keine Aenderung in der Zuckerregulation ein. Aber im Laufe der Monate erfuhren bei allen Tieren die Nüchternwerte des Blutzuckers eine allmähliche Abnahme. Bei einem Hund war der Blutzuckergehalt nach 5 Monaten von etwa 130 auf 85 mg %, bei einem anderen nach einem

Jahr von 110 auf 75 mg % gesunken. Die Diastase wurde dabei nicht bestimmt. In den ersten Tagen nach der Operation wurden anscheinend keine Bestimmungen gemacht, sodaß Mansfeld gar nicht dazu kam, den Effekt Wohlgemuths, der in den ersten 2–3 Tagen auftritt, zu beobachten. Mansfeld bestimmte den Blutzucker frühestens ½ Monat nach der Operation mit Ausnahme einer einzigen Bestimmung am 5. Tage, die etwa den Normalwert ergab. Mansfeld erklärt seine Ergebnisse mit einer vermehrten Insulinproduktion, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll. Es ist aber festzustellen, daß unter Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse die Arbeiten von Wohlgemuth und Mansfeld nicht ohne weiteres im Widerspruch stehen.

Hierher gehören auch die Versuche Seeligs (25), der bei Hunden den Ausführungsgang der Parotis unterband und dabei ein allmähliches Fallen des Blutzuckerspiegels beobachtete. Auch hier werden die Bestimmungen nie am ersten, sondern frühestens am dritten Tage ausgeführt, wobei sich noch normale Werte ergeben. Vielleicht ist auch die Unterbindung der kleineren Parotis weniger wirksam. Es fehlen auch hier die Diastasebestimmungen im Blute. Alle diese Arbeiten, wozu auch die Versuche Gohrbandts (26), den menschlichen Diabetes durch Unterbindung des Pankreasausführungsganges zu heilen, ebenso wie die Mitteilung Goljanitzkis (27), der einen Diabetes durch Parotisgangunterbindung besserte, gehören, sind ausgeführt mit dem Ziel, durch die Operation eine Mehrproduktion von Insulin herbeizuführen. Sie sind für unsere Fragestellung also kaum verwertbar.

Zusammenfassend läßt sich über diese Versuche also folgendes sagen: Im Anschluß an die Gangunterbindung kommt es für kurze Zeit zu einer erheblichen Diastasevermehrung des Blutes, die nach etwa 14 Tagen beendet ist. Sie scheint auf ihrem Höhepunkt einige Tage von einem geringen Blutzuckeranstieg begleitet zu sein. — Viel später, nach Wochen und Monaten, kommt es zu einer Senkung des Blutzuckers, die von Mansfeld und anderen mit einer vermehrten Insulinproduktion erklärt wird. Rosenfeld dagegen meint, daß die Diastase dafür verantwortlich sei. Abgesehen davon, daß die Versuche von Wilson und Strieck die Deutung der Rosefeld'schen Protokolle in ein anderes Licht gesetzt haben, muß darauf hingewiesen werden, daß gerade in der Periode des weitaus höchsten Diastasegehaltes der Blutzucker nicht sinkt, sondern ansteigt.

II.

Eigene Versuche: Die Wirkung intravenös injizierten Speichels auf den Blutzucker.

Die im I. Teil gegebene Literaturübersicht zeigt uns, daß es schwer ist, zu einem Urteil über die Wirkung der Diastase auf den Kohlehydrathaushalt zu gelangen. Sowohl die Untersuchungen beim Diabetes, bei Störungen der Pankreastätigkeit als auch die experimentellen Forschungen haben uneinheitliche, z. T. widersprechende Ergebnisse gebracht. Es ist aber von Bedeutung, in dieser Frage Klarheit zu gewinnen. Zunächst läßt der anscheinend konstante Gehalt des Blutes an Diastase im Nüchternzustand vermuten, daß dieses Ferment einer Regulation unterworfen ist, die sein Ansteigen über eine bestimmte Höhe verhindert. Das diastatische Ferment wird regelmäßig in der Leber gefunden. Seine Mitwirkung bei der Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels ist nach alledem sehr wahrscheinlich. Lesser (28) hat z. B. auf diese Vermutung eine besondere Theorie der Insulinwirkung aufgebaut, die er allerdings nach späteren Versuchen wieder aufgab.

Wenn wir versuchen, aus den bisher vorliegenden experimentellen Befunden wenigstens einige Tatsachen herauszuarbeiten, so scheinen das folgende zu sein:

1. bei primären Aenderungen des Zuckergehaltes des Blutes finden sich anscheinend keine wesentlichen Abweichungen seiner diastatischen Kraft.

2. Auf eine Vermehrung des Diastasegehaltes im Blute scheint der Blutzucker nur sehr träge zu reagieren (s. die Untersuchungen von Wohlgemuth über die Pankreasgangunterbindung).

3. Viele Diastasepräparate sind nach den Ergebnissen von Wilson und Strieck für die Untersuchung dieser Frage nicht brauchbar, weil sie Beimengungen enthalten, die den Blutzucker beeinflussen.

Es scheint daher, daß man in dieser Frage nur weiter kommt, wenn man systematisch Einzelbeobachtungen zu gewinnen sucht. Die

wahrscheinlichste und von der Mehrzahl der Forscher vermutete Wirkung der Diastase ist die einer Glykogenolyse. Es ist demnach zunächst einmal festzustellen, ob die Erhöhung des Diastasegehaltes des Blutes regelmäßig zu einer Hyperglykämie führt.

Die Voraussetzung ist allerdings, daß die Diastase in aktiver Form und in genügender Menge ins Blut eingebracht wird. Aus folgenden Gründen haben wir zu unseren Versuchen das Speichelpräparat gewählt: Die darin enthaltene Diastase ist immer frisch erhältlich. Die störenden Beimengungen sind hier entweder garnicht oder nur in geringer Menge vorhanden. Insulinartig wirkende Substanzen sind aus dem Speichel nur in minimaler Quantität zu extrahieren.

Wenn man beachtet, daß die Diastase nach dem bisher Bekannten anscheinend nur dann den Blutzucker beeinflußt, wenn sie stark vermehrt wird, so wird man eine Wirkung nur dann erwarten können, wenn die Konzentrationsvermehrung plötzlich erfolgt. Aus diesem Grunde ist allein die intravenöse Zufuhr erfolgversprechend.

Zu den ersten Versuchen, die wir anstellten, wurde eine durch Fließpapierfiltration gereinigte Speichelflüssigkeit verwandt. Im Filtrat wurde der Gehalt an Diastase nach der Methode von Wohlgemuth (4) unter Verwendung 1 %oiger Stärkelösung bestimmt, und in dem hier mitgeteilten Versuch (Tabelle I) betrug dieser Wert $D \frac{38^0}{30'} = 640$.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, bei denen durch gute Fütterung dafür gesorgt wurde, daß sie über einen genügenden Vorrat an Glykogen in der Leber verfügten. Etwa 24 Stunden vor dem jeweiligen Versuch wurden die Tiere nüchtern gesetzt, um einen konstanten, nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflußten Zuckerspiegel im Blute zu erreichen. Im 1. Versuch wurden einem Kaninchen im Gewicht von 3470 gr 5 ccm des oben beschriebenen Filtrates in die Ohrvene injiziert, nachdem vorher der Blutzuckerspiegel nach der Methode von Hagedorn und Jensen (29) bestimmt worden war. Das Tier zeigte nach der Injektion keinerlei besondere Reaktionen

Tabelle I.

Zeit:	Blutzucker mg %
Vor der Injektion	111
nach 40′	146
nach 70′	136
nach 120′	115
nach 180′	94

und war anscheinend völlig ungestört. Die über einen Zeitraum von 3 Stunden hin durchgeführte Kontrolle des Blutzuckerspiegels ergab die in Tab. I mitgeteilten Werte. Die Tabelle zeigt einen deutlichen Anstieg des Zuckergehaltes im Blut um 35 mg % nach 40 Minuten oder um 31,5 % des Ausgangswertes, ein Wert, der sicher außerhalb jeder Fehlergrenze oder einer etwaigen physiologischen Schwankung während der Versuchsdauer liegt. Aehnliche Ergebnisse bei drei weiteren Versuchen werden der Kürze halber hier nicht aufgeführt. Das Maximum des Anstiegs wurde nicht immer zum gleichen Zeitpunkt erreicht, manchmal schon nach 30 Minuten, ein andermal erst nach 2 Stunden. Nach 3 bis 4 Stunden war die Wirkung gewöhnlich abgeklungen. Die Tiere wurden vorsichtig behandelt, vor allem ruhig gesetzt und waren im übrigen an solche Untersuchungen gewöhnt, sodaß auch jede nennenswerte Hyperglykämie durch Unruhe oder Muskelarbeit vermieden wurde. Wir haben uns auch durch einen Kontrollversuch überzeugt, daß die Injektion als solche und die Blutentnahmen keinen Einfluß auf den Blutzucker hatten. Eine Injektion von 5 ccm physiol. Kochsalzlösung ließ die Glykämie völlig unbeeinflußt.

Die nächsten Versuche erstrebten noch größere Ausschläge in der Schwankung des Blutzuckerspiegels durch Verbesserung des Fermentpräparates. Die Einengung des Speichels durch Eindampfen im Vakuum ergab ein hochaktives Präparat. Ein mit 25 ccm filtrierten Speichel beschickter Destillierkolben mit langem Ansatzrohr, das zu einer Kühlvorlage führte, tauchte in ein Wasserbad von 35°. Eine Wasserstrahlsaugpumpe erzeugte in der ganzen Apparatur einen möglichst großen Unterdruck. Um die Wasserverdunstung zu befördern, tauchte in den Speichel ein zu einer feinen Oeffnung ausgezogenes Glasrohr, das nach außen führte und dort durch ein Drosselventil geschlossen war. Durch vorsichtiges Oeffnen dieses Ventils war es möglich, einen ganz schwachen Luftstrom durch die Flüssigkeit am Boden des Kolbens hindurchperlen zu lassen, wobei aber das Vakuum durch stetiges Absaugen erhalten blieb. Dabei schäumte der Speichel zunächst erheblich, aber bei langsamer Verstärkung des Unterdruckes gelang es mühelos, den Speichel auf ⅓ oder weniger seines ursprünglichen Volumens einzuengen und seine diastatische Kraft enorm zu erhöhen, während der Diastasewert im Kondenswasser der Kühlvorlage gleich 0 war.

Mit dem eingeengten Speichel mit einem Diastasewert von $D\ \frac{38^0}{30'} = 16384$ wurde der eingangs beschriebene Versuch an einem 3020 g schweren Kaninchen wiederholt. Tab. II zeigt die dabei erhaltenen Werte. Der erwartete starke Ausschlag trat also tatsächlich ein, handelt es sich doch um einen Anstieg des Blutzuckers

um maximal 122 mg % nach 65 Minuten oder um 125,8 % des Ausgangswertes. Ein weiterer Versuch bestätigte diese Werte.

Tabelle II.

Zeit:	Blutzucker in mg%
Vor der Injektion	97
nach 20′	181
nach 65′	219
nach 150′	144
nach 190′	132

Bei oder nach der Injektion so großer Diastasemengen zeigte sich am Ohr der Tiere eine Gefäßreaktion, eine starke Hyperämie. Kurz darauf waren die Tiere matt, etwas dyspnoisch und lagen mit gestreckten Hinterläufen im Käfig. Die Hyperämie der Ohrgefäße war verschwunden, ja, im Gegenteil war es schwierig oder unmöglich, besonders im 30′ Wert die nötige Blutmenge zur Zuckerbestimmung zu erhalten. Nach spätestens einer Stunde waren die Tiere wieder munter wie vorher.

Die Ergebnisse dieser Versuche stimmen also mit der Vorstellung überein, daß das diastatische Ferment in den Geweben eine Glykogenolyse verursachen kann. Wir haben uns nun bemüht, soweit wie möglich klarzustellen, daß tatsächlich die Diastase für die Aenderung des Blutzuckers verantwortlich zu machen ist. Es wäre ja möglich, daß ein anderer im Speichel enthaltener Faktor die Wirkung hervorrufen würde.

Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration nach Michaelis (30) mit dem Walpole'schen Komparator ergab einen Wert von $P_H = 7{,}8$. Vielleicht war es das Alkali des Speichels, das den Blutzucker steigerte. Ein Versuch mit Injektion einer Alkalilösung widerlegte diese Möglichkeit. Rein empirisch ergibt sich, daß das Alkali des Speichels gepuffert ist. Für den Versuch wurde deshalb eine Natronlauge-Monokaliumphosphat-Pufferlösung hergestellt nach den Angaben von Clark und Lubs (31). 45,2 ccm 0,1 n Na OH + 50 ccm 0,1 n KH_2PO_4, aufgefüllt mit aqua redest. auf100 ccm, ergibt eine Pufferlösung mit einem P_H-Wert von 7,9. Da die Pufferung aber noch 20mal stärker war als im Speichel, ergab erst eine Verdünnung mit Aqua redest. im Verhältnis 1:20 eine Lösung, die ebenso wie der Speichel durch Zusatz von 1,0 ccm 0,1 n Salzsäure auf 100 ccm zu neutralisieren war. Die Untersuchung des Blutzuckerspiegels bei einem Kaninchen, dem 5 ccm obiger Puf-

ferlösung intravenös injiziert wurden, ergab die Werte der Tab. III und schloß damit das Alkali als wirksame Substanz aus.

Tabelle III.

Zeit:	Blutzucker in mg%
Vor der Injektion	93
nach 20′	97
nach 30′	97
nach 60′	99
nach 120′	100

Es wurde weiter geprüft, ob der Speichel noch wirksam war, wenn die Diastase aus ihm entfernt wurde. Als Methode ihrer Eliminierung wurde die Ultrafiltration gewählt. Die Ultrafilter wurden durch Ausgießen von Porzellansintertiegeln mit 4%igem Kollodium gemischt mit Eisessig im Verhältnis 9:1 hergestellt, wobei der Boden zweckmäßig doppelt ausgegossen wurde. Das frische Ultrafilter wurde ausgespült und 2mal mit Aqua dest., dem auf 500 ccm 1 Tropfen 33%iger Natronlauge zugesetzt war, gefüllt und diese Menge mit Hilfe einer Wasserstrahlsaugpumpe durchgesaugt. Wenn man in ein so vorbereitetes Filter den eingeengten Speichel gab und nicht länger als 10—15 Minuten durchsaugte, erhielt man ein Ultrafiltrat, das fermentfrei war. Es war dies die Kollodiumkonzentration, die die Diastase gerade eben noch zurückhielt. Bei stärkerer Verdünnung trat immer Ferment in das Filtrat über. Bei den tastenden Versuchen, ein Ultrafilter zu finden, das eben die Diastase zurückhält, wurde gefunden, daß die Fermentpassage eine Funktion der Zeit ist. So wurde in ein Ultrafilter, hergestellt aus 4%igem Kollodium und Eisessig im Mischungsverhältnis 7,2:1, Speichel mit einem Diastasewert von $D\ \frac{38^0}{30'} = 1024$ gegeben und im 1., 4. und 6. Kubikzentimeter des Ultrafiltrates der Diastasewert bestimmt mit 0 im ersten, 32 im vierten und 1024 im sechsten Kubikzentimeter.

Bei Verwendung des oben angegebenen Filters muß natürlich das Filter so groß sein, daß man in etwa 10 Minuten eine genügend große Menge (etwa 6—7 ccm) Ultrafiltrat erhält. Im folgenden Versuch wurde bei fermentfreiem Ultrafiltrat im Filterrückstand der Diastasewert mit $D\ \frac{38^0}{30'} = 32800$ bestimmt. Vom Ultrafiltrat wurden einem Kaninchen im Gewicht von 2900 g und vom Filtratrückstand einem 2. Tier im Gewicht von 3500 g wiederum je

5 ccm intravenös injiziert. Das 1. Tier vertrug die Spritze gut, das 2. zeigte die oben beschriebenen Erscheinungen. Tab. IV enthält die Ergebnisse der Untersuchung des Blutzuckerspiegels.

Das fermentfreie Ultrafiltrat war also wirkungslos auf die Höhe des Blutzuckers, verursachte anscheinend eine geringe Senkung desselben. Nach den früheren Ergebnissen hätte man beim anderen Tier einen noch größeren Ausschlag erwarten können, aber vielleicht ist die Höhe desselben auch abhängig vom Glykogenvorrat der Versuchstiere. Es ist bekannt, daß dieser trotz gleichmäßiger Fütterung ganz verschieden sein kann.

Tabelle IV.

Versuch mit Ultrafiltrat		Versuch mit Filterrückstand	
Zeit:	Blutzucker in mg %	Zeit:	Blutzucker in mg %
Vor der Injektion	118	Vor der Injektion	97
nach 15′	111	nach 15′—20′	172
nach 32′	104	nach 40′	159
nach 60′	103	nach 60′	129
nach 120	104	nach 120′	107
nach 180′	105	nach 180′	107

Das im Speichel enthaltene Rhodankalium ist ebenfalls nicht für die beschriebene Wirkung verantwortlich, da es mit der bekannten Probe (Rotfärbung auf Ansäuern mit HCl und Zusatz von Eisenchloridlösung) im Ultrafiltrat nachgewiesen werden konnte, das ja keinerlei Wirkung hatte.

Schließlich sei noch hinzugefügt, daß der Speichel selbst — geprüft mit der Methode von Hagedorn und Jensen (29) — keine reduzierende Wirkung besitzt.

III.

Besprechung der Ergebnisse.

Die intravenöse Injektion eines reinen Speichelfiltrats verursachte bei Kaninchen in 7 Versuchen regelmäßig eine Blutzuckererhöhung, die von einer Allgemeinreaktion unter besonderer Beteiligung der Blutgefäße begleitet war. Mit diesem Befund stehen wir im Gegensatz zu den Angaben von Rosenfeld, der eine Erniedrigung des Blutzuckers fand. Eine eingehende Stellungnahme zu dieser Angabe ist nicht möglich, weil Rosenfeld keine Versuchsprotokolle mitgeteilt hat.

Die Versuche wurden als Beitrag zu der Frage unternommen, ob die Diastase einen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckers hat. Wir konnten durch Anwendung der Ultrafiltration nachweisen, daß das fermentfreie Filtrat keine hyperglykämisierende Wirkung mehr hat. Da andere Faktoren, wie das Alkali des Speichels und der Gehalt an Rhodankalium, den Blutzucker unbeeinflußt lassen, so ist es damit sehr wahrscheinlich gemacht, daß die blutzuckersteigernde Wirkung der Diastase zuzuschreiben ist. Damit würde ja auch der in den Protokollen von Wilson und Strieck (2) sich findende Blutzuckeranstieg nach Injektion eines besonders gereinigten Diastasepräparates im Einklang stehen. Mit Sicherheit ist zu sagen, daß die Ergebnisse unserer Versuche mit der Auffassung, daß die Diastase bei der Mobilisierung des Zuckers aus dem Glykogen mitwirkt, nicht in Widerspruch stehen.

Am Schluß meiner Arbeit spreche ich Herrn Privatdozent Dr. Wohlenberg, Med. Klinik, Münster, für die Ueberlassung des Themas sowie für die Ratschläge und Anregungen bei den Tierversuchen und der Durchsicht der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

IV.

Literaturverzeichnis.

1. Kußmaul: Zur Lehre von Diabetes mellitus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14, S. 1—46 (1874).
2. H. E. Ch. Wilson (Glasgow) und F. Strieck: Der Einfluß intravenöser Injektion von Diastase auf den Blutzucker normaler und pankreasloser Tiere. Biochem. Z. 251, S. 199—203 (1932).
3. Owen T. Williams and P. Mildred Powell: Die Wirkung der Diastase bei Diabetes mellitus. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 4, S. 378 (1912).
4. Wohlgemuth: Ueb. eine neue Meth. z. quant. Best. d. diastatischen F. Biochem. Z. 9. 1 (1908).
5. O. I. Wynhausen: Ueber die Mengenverhältnisse der Diastase im menschlichen Blut und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Berliner klin. Wschr. 1910 II, S. 1281—1283.
6. G. A. Harrison and R. D. Lawrence: Diastasebestimmungen im Blut und Urin beim Diabetes mellitus. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 27, S. 493 (1923).
7. Polack, Edmund: Diastasebestimmungen im Serum und Urin bei verschiedenen Krankheiten. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 41, S. 818 (1925).
8. Strasser, v.: Untersuchungen über das diastatische Ferment im Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 151, H. 1/2, S. 110—117. (1926).
9. Renato de Tullio: Diastasen im Kohlehydratstoffwechsel: Die Wirkung des Insulins auf die Amylasen des Blutes und des Harns bei normalen, zuckerkranken und leberkranken Personen. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 54, S. 726 (1928).
10. Italo Bettoni: Beziehungen zwischen innerer und äußerer Sekretion des Pankreas beim Diabetes mellitus vor und während der Insulinbehandlung. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 65, S. 411 (1931).
11. Charles Reid and B. Narayana: Untersuchungen über Blutdiastase: Faktoren, die Abänderung im Blutdiastasegehalt hervorrufen. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 61, S. 754 (1930).
12. Cataldo Cassano: Diastatische Wirkung und Blutzuckerkurve beim Gesunden und beim Leberkranken. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 60, S. 439 (1930).

13. Seymour I. Cohen: Studien über Blutdiastase. 1. Blutdiastase beim normalen Tier. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 38, S. 292 (1924).

14. Karsner, Howard T., Herbert L., Koeckert and Spencer A. Wahl: Die diastatische Wirksamkeit des Blutes bei experimenteller Hyperglykämie. Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 21, S. 213 (1921).

15. G. Obrazcov, E. Minker-Bogdanova und M. Kallinikova: Zur Physiologie des intermediären Stoffwechsels beim Zuckerstich. II. Mitteil. Zucker und Amylase des Blutes. Ref. nach Kongreßzentralbl. B. 68, S. 578 (1931).

16. Seymour I. Cohen: Studien über Blutdiastase. II. Sind die Blutdiastasen Endprodukte des Stoffwechsels? Ref. nach Kongreßzentralbl. Bd. 38, S. 561 (1924).

17. Yoshibumi Masumizu: The fate of amylase introduced into the body warmblooded animals. On the relation between the diastase preparations containing the amylolytic ferment given per os or hypodermically and its amount excreted in the urine, proportionate to that in the blood-serum: and also the facts observed in the course of these experiments concerning the blood-sugar content. Tohoku journ. of exp. med. Bd. 5, Nr. 1, S. 1—11 (1924).

18. Rosenfeld, Georg: Zur chirurgischen Behandlung des Diabetes. Klin. Wschr. 1931 I, S. 637—639.

19. Nothmann und Imhäuser: Ref. nach Rosenfeld. Siehe Nr. 18 d. Verzeich.

20. Ottenstein, Berta: Diastase und Haut. Zur Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch percutane Diastasezufuhr. Klin. Wschr. 1931 I, S. 1114—1116.

21. E. Schneider und W. Zahn: Der Diastasespiegel im Blut und seine Steuerung. Arch. klin. Chir. 169, S. 306—320 (1932).

22. Rosenfeld: Georg: Zum Abbau der Hohlehydrate. Biochem. Z. 222, S. 457—469 (1930).

23. I. Wohlgemuth: Pankreas, Leber und Kohlehydratstoffwechsel. Berliner klin. Wschr. Bd. 1913 I, S. 339—342.

24. G. Mansfeld: Versuche zu einer operativen Behandlung des Diabetes. Klin. Wschr. Bd. 1927 I, S. 195—198.

25. S. Seelig: Ueber Beziehungen zwischen Parotis, Pankreas, Blutzucker und Diabetes mellitus. Klin. Wschr. Bd. 1928 I, S. 1228—1230.

26. E. Gohrbandt: Ref. nach S. Seelig. Siehe Nr. 25 d. Verzeich.

27. I. A. Goljanitzki: Zur Frage der inneren Sekretion der Speicheldrüsen und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 191 H. 1/2, S. 79—86 (1925).

28. 1. E. I. Lesser: Die Zuckerbildung im Tierkörper. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 27, S. 875—877 (1923).

2. E. Bissinger, K. Zipf und E. Lesser: Der Mechanismus der Insulinwirkung. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 49, S. 2233—34 (1923).

29. H. K. Barrenscheen und R. Willheim: Die Laboratoriumsmethoden der Wiener Kliniken. S. 202—206: Blutzuckerbestimmung nach der Methode von H. C. Hagedorn und B. Norman Jensen (1928).

30. L. Michaelis: Vereinfachung der Indikatorenmethode. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 17, S. 465.

31. Clark und Lubs: Pufferlösungen. In: Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. III, Teil A, 2; S. 1448 (1917).

Lebenslauf.

Am 22. Oktober 1908 wurde ich als Sohn des Tischlermeisters Wilhelm Uthoff und seiner Gemahlin Anna geb. Biele zu Steinhagen i. W. geboren. Nach 5jährigem Besuch der Volksschule zu Steinhagen-Ströhn kam ich Ostern 1920 in die Sexta der Oberrealschule zu Bielefeld. Nach bestandener Reifeprüfung an derselben Schule 1929 widmete ich mich dem Studium der Medizin, zunächst an der Universität Münster i. Westf., wo ich im Herbst 1931 die ärztliche Vorprüfung bestand. Während der nächsten beiden Semester studierte ich in Freiburg i. Br., kehrte darauf nach Münster i. Westf. zurück und meldete mich dort nach dem 11. Studiensemester zum Staatsexamen, das ich am 11. Januar 1935 mit dem Prädikat „Gut" bestand. Anschließend war ich in der Medizinischen Universitätsklinik in Münster i. Westf. als Medizinalpraktikant tätig. Die mündliche Doktorprüfung war am 3. April 1936.